



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA



LISBOA
UNIVERSIDADE
DE LISBOA

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

Clínica Universitária de Pediatria

Coordenadora: Prof. Doutora Maria do Céu Machado

“Apresentação Clínica da Doença Celíaca em Idade Pediátrica”

Experiência recente de um centro terciário

Margarida Rosa Paixão Ferreira

Aluna nº 12735

Orientadora: Prof. Doutora Ana Isabel Lopes

Ano Lectivo: 2015/16

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina

Clínica Universitária de Pediatria

Coordenadora: Prof. Doutora Maria do Céu Machado

“Apresentação Clínica da Doença Celíaca em Idade Pediátrica”

Experiência recente de um centro terciário

Margarida Rosa Paixão Ferreira

Aluna nº 12735

Orientadora: Prof. Doutora Ana Isabel Lopes

Este trabalho não foi escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero expressar a minha mais profunda gratidão à Professora Doutora Ana Isabel Lopes por, apesar dos seus inúmeros compromissos, ter acedido em me orientar e aconselhar neste desafio, e também por me ter incentivado a tornar este Trabalho Final de Mestrado em algo mais significativo e pertinente na minha formação.

Gostaria ainda de expressar o meu agradecimento aos elementos da Unidade de Gastrenterologia Pediátrica, Dra. Helena Loreto, Dra. Sara Azevedo e Dra. Paula Mourato, pela disponibilização dos processos clínicos para consulta, bem como às Sras. D. Ilda, enfermeira Carlota e enfermeira Catarina, pela simpatia e ajuda na dinamização da consulta dos processos, mesmo fora de horas.

Agradeço às Sras. enfermeira Lucília, enfermeira Sol e enfermeira Ima, da Unidade de Técnicas de Pediatria, pela simpatia e disponibilidade que demonstraram nas minhas consultas aos relatórios de endoscopias e biópsias.

Agradecer ainda à Sra. D. Paula Belmonte, pelo seu papel facilitador fundamental no apoio à pesquisa bibliográfica, bem como em todo o processo formal e administrativo relacionado com este trabalho.

Por fim, nunca posso deixar de agradecer mais uma vez aos meus pais e irmão, por serem o meu constante porto de abrigo e por me incentivarem sempre a superar-me em cada desafio.

Índice

| | |
|------------------------------------|-----------|
| Resumo | 9 |
| Abstract | 11 |
| Abreviaturas e Siglas | 13 |
| | |
| 1. Introdução | 15 |
| | |
| 2. Objectivos | 21 |
| | |
| 3. Material e Métodos..... | 21 |
| | |
| 4. Resultados | 24 |
| | |
| 5. Discussão | 31 |
| | |
| 6. Comentário Final | 38 |
| | |
| 7. Bibliografia | 39 |
| | |
| 8. Anexos | 44 |

Resumo

Introdução e Objectivo: A Doença Celíaca é uma doença auto-imune sistémica, desencadeada pela ingestão de prolaminas em indivíduos geneticamente susceptíveis. Caracteriza-se por uma combinação variável de alterações clínicas e laboratoriais, com especial destaque para a enteropatia. Estima-se que afecte, actualmente, cerca de 1% da população geral (crianças e adultos), apesar de frequentemente subdiagnosticada. Tem vindo a ser reconhecida uma crescente variabilidade nos padrões de expressão clínica da doença, com particular destaque do fenótipo atípico em relação ao clássico, possivelmente de natureza multifactorial. O presente estudo pretendeu caracterizar o fenótipo clínico de apresentação da doença celíaca, reflectindo a experiência recente de um centro de referência terciário.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo (6 anos) baseado na revisão de 58 processos clínicos, relativo a pacientes pediátricos (< 18 anos) com o diagnóstico definitivo de Doença Celíaca (critérios da ESPGHAN 1990), seguidos num centro hospitalar universitário. Analisaram-se dados demográficos e clínicos, incluindo a sintomatologia na altura do diagnóstico, bem como os títulos de anticorpos e os achados histológicos das biopsias diagnósticas efectuadas.

Resultados: A maioria dos casos era do sexo feminino (63,8%), sendo a idade média de diagnóstico de 5,1 anos (mediana 2,7; mínimo 0,9; máximo 15,8). Em 82,8% dos casos verificou-se um fenótipo clínico tipicamente clássico, como previsível sobretudo em crianças mais jovens (idade inferior a 4 anos), caracterizando-se pela presença da tríade clássica: diarreia, distensão abdominal e má progressão estatura-ponderal. Constatou-se título de anticorpos anti-TTG superior ao *cut-off* (> 10 U/mL) em 87,8% dos casos (36 /41); 89,7% dos casos evidenciavam alterações histológicas duodenais compatíveis com estadio 3 de Marsh (predomínio do estadio 3B - 34,5%).

Conclusão: Comparativamente a outras séries recentes, não se constatou nesta série a reportada tendência para “mudança de paradigma”, caracterizada por expressão crescente do fenótipo atípico em detrimento do clássico. Pelo contrário, este estudo demonstrou a persistência de predomínio do fenótipo clássico, em consonância com a amostra com predominância do subgrupo etário [0–4[anos. Estes resultados preliminares reforçam a importância do conhecimento do perfil evolutivo da Doença Celíaca em diferentes contextos sócio-geográficos, com potencial impacto no seu diagnóstico e intervenção precoces.

Palavras-chave: Doença Celíaca, Fenótipo Clássico, Fenótipo Atípico, Anticorpos, Histologia

Abstract

Introduction and Aim: Celiac Disease is an immune-mediated systemic disorder, elicited by the ingestion of prolamines, in genetically susceptible individuals. It is characterized by the presence of variable combinations of clinical and laboratorial abnormalities, with a specific emphasis concerning enteropathy. It is estimated that Celiac Disease affects approximately 1% of general population (children and adults), even if it remains greatly underdiagnosed. At pediatric age, a rising variability in the clinical expression has been lately recognized, with atypical form expanding in relation to classical form, probably due to multifactorial causes. This study aimed to characterize the clinical expression of Celiac Disease at presentation, reflecting the more recent experience of a tertiary reference center.

Material and Methods: Retrospective study (6 years), based on the revision of 58 clinical charts, concerning pediatric patients (< 18 years) with definitive diagnosis of Celiac Disease (ESPGHAN criteria 1990) and respective follow-up, in a teaching hospital. In this study, demographic and clinical data were analyzed, including presenting signs and symptoms at diagnosis, antibodies titers and histological findings of the diagnostic biopsies.

Results: The majority of the cases were female patients (63,8%). The mean age at diagnosis was 5,1 years (median 2,7 years; minimum 0,9; maximum 15,8 years). 82,8% presented as classical form, as predicted in younger children (< 4years), with presence of the classical triad of diarrhea, abdominal distension and failure to thrive. In 87,8%, anti-TTG titers were elevated over cut-off (> 10 U/mL); 89,7% of the cases showed histological findings compatible with Marsh 3 (with predominance of 3B – 34,5%)

Conclusion: Despite the relatively smaller sample size, in comparison with some recent data from other studies, a trend to the so-called “change of paradigm”, was not evident in this study, which is characterized by the rising of the atypical form over classical form. On the contrary, this study showed a clear predominance of the classical form, which was partially expected taking into account the dominance of the age group [0-4[years. These preliminary results emphasize the importance of characterizing the evolutive profile of Celiac Disease in different socio-demographic settings, with potential impact on early diagnostic and therapeutic intervention.

Key words: Celiac Disease, Classical Form, Atypical Form, Specific antibodies, Histology

Abreviaturas e Siglas

DC – Doença Celíaca

HLA – Complexo Major de Histocompatibilidade

ESPGHAN - *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition*

Anti-TTG – anticorpos anti-transglutaminase tecidual

EMA – anticorpos anti-endomísio

AGA – anticorpos anti-gliadina

DGP - péptido de gliadina desaminado

HSM – Hospital de Santa Maria

1. Introdução

A Doença Celíaca (DC) é uma doença auto-imune sistémica, desencadeada pela ingestão de glúten, e em particular de prolaminas, em indivíduos geneticamente susceptíveis, com envolvimento multiorgânico (Anexo 1).^{[1] [2] [3]} Caracteriza-se por uma combinação variável de alterações clínicas e laboratoriais, com especial destaque para a enteropatia, associada a outras manifestações relacionadas com a ingestão de glúten.^{[1] [3]}

Na Europa, estima-se que a doença celíaca afecte, actualmente, cerca de 1% da população geral (crianças e adultos)^[4], podendo considerar-se uma das doenças crónicas gastrointestinais mais comuns, apesar de frequentemente subdiagnosticada (com ratio entre doença previamente diagnosticada e prevalência geral na ordem dos 6-24%)^[5]. Têm sido reportadas prevalências díspares em diferentes países europeus (tendo a Finlândia a prevalência mais elevada, 2,4%, em contraste com a Alemanha que tem a mais baixa, 0,3%), atribuíveis sobretudo a factores ambientais.^[5]

Pode considerar-se que existem dois picos principais de incidência, entre 1-2 anos de idade e por volta dos 30 anos, sendo que o primeiro corresponde reconhecidamente a um período de intensa estimulação imunológica, relacionado com a introdução de vários alérgenos alimentares e a elevada ocorrência de infecções.^[6]

A reconhecida susceptibilidade genética na DC relaciona-se sobretudo com o Complexo de Histocompatibilidade Major (HLA), sendo que 98% dos indivíduos geneticamente predispostos para DC apresentam o haplótipo HLA-DQ2 (expresso em 90%) ou HLA-DQ8 (expresso em apenas 5%)^{[3] [7]}. Adicionalmente, existe variação étnico-geográfica na distribuição dos haplótipos HLA^[8], tendo o HLA DQ2 uma distribuição mais elevada na população europeia (sobretudo Europa Central e Ocidental)^[9], enquanto o HLA-DQ8 tem uma distribuição mais global, sendo particularmente comum nas populações da América Central e do Sul.^[10]

Esta associação pode ser explicada pelo facto de os heterodímeros dos haplótipos DQ2 e DQ8 exercerem papel de mediadores na activação dos linfócitos T CD4 reactivos ao glúten (células que expressam estes heterodímeros, ligam-se a péptidos derivados de glúten e apresentam-nos aos linfócitos T intestinais).^[11] Esta resposta imunológica específica contra

os antígenos de glúten leva à lesão e destruição das células epiteliais intestinais e subsequente atrofia vilositária.^[12]

Aceita-se actualmente que a variabilidade na região HLA-DQ contribua com cerca de 35-40% para o risco genético na DC, tendo sido recentemente identificadas novas variantes genéticas, nomeadamente na região IL2-IL21 e outras 7 novas regiões, que poderão contribuir adicionalmente para este risco.^{[12] [13]}

Além da susceptibilidade genética, o outro factor predisponente é a exposição ao glúten e respectivas prolaminas. As prolaminas, como por exemplo a gliadina (uma fracção do glúten existente no trigo), são moléculas cujo alto conteúdo em prolina^[8] as torna altamente resistentes à degradação pelas proteases intestinais^[14], pelo que atravessam o epitélio e atingem a lamina própria.

As prolaminas são também ricas em glutamina^[8], substrato para a enzima transglutaminase, que a converte em glutamato (desaminação). Após a desaminação, os péptidos de glúten têm maior afinidade para as células que expressam HLA DQ2/DQ8^[15], sendo depois apresentados por estas aos linfócitos T CD4. Estas células induzem uma resposta imune adaptativa, específica para a gliadina, tendo como efectores os linfócitos T CD8, com aumento da proliferação e activação intra-epitelial destes, o que provoca a destruição de enterócitos e, conseqüentemente, a atrofia das vilosidades.^{[12] [16] [17]} (Anexo 2)

Esta doença pode ter uma grande variedade de apresentações clínicas. Dado o particular envolvimento a nível do intestino delgado, as manifestações clínicas podem dividir-se em dois tipos: gastrointestinais e extra-intestinais. (Anexos 3 e 4)

Tradicionalmente, classificava-se em:

- *forma clássica*, que se caracterizava sobretudo por manifestações gastrointestinais, com início entre os 6 e os 24 meses, pouco tempo após a introdução do glúten, sendo que a sintomatologia mais comum traduzia uma síndrome de má absorção, com diarreia crónica, perda ponderal e/ou atraso estatura-ponderal, distensão abdominal, mas também hipotonia e perda de massas musculares, diminuição de apetite e tristeza/irritabilidade;^{[1] [3] [18]}

- *forma atípica*, com uma tendência geral de apresentação mais tardia (entre os 5 e os 7 anos), com sintomas gastrointestinais mais raros, e não necessariamente relacionados com a má absorção, como dor abdominal recorrente, náuseas e vômitos, meteorismo e obstipação, ou mesmo manifestações extra-intestinais como baixa estatura, atraso pubertário, ferropénia, fadiga crónica, defeitos do esmalte, estomatite, dermatite osteopenia ou alterações dos valores das enzimas hepáticas.^{[1] [3] [18]}

Actualmente, numa abordagem mais abrangente, a ESPGHAN preconiza ainda a inclusão das formas silenciosa, latente e potencial. A *forma silenciosa (ou assintomática)* define-se como presença de anticorpos séricos positivos e achados na biópsia que são compatíveis com o diagnóstico, sem que existam sintomas ou sinais suficientes para a suspeita clínica. Quanto às *formas latente e potencial*, existem inúmeras definições presentes na literatura, tendo estes termos, inclusive, sido usados como sinónimos.^[18] Segundo a ESPGHAN^[1], a *forma latente* define-se pela presença de HLA compatível (com ou sem a presença de anticorpos específicos), sem enteropatia presente, num doente que teve enteropatia secundária à ingestão de glúten em algum momento da sua vida. A *forma potencial* define-se pela presença de HLA compatível e anticorpos específicos, sem achados histológicos anormais, havendo a possibilidade de vir a desenvolver sintomatologia.^{[1][18]}

Importa adicionalmente reconhecer o risco acrescido de DC quer nos familiares em 1º grau, quer em doentes com determinadas patologias do foro auto-imune (sobretudo Diabetes Mellitus tipo 1 e tiroidite auto-imune, défice de IgA ou doença hepática auto-imune), quer com algumas síndromes genéticas (síndromes de Down, de Williams ou de Turner.)^{[1][6][19]}

A primeira etapa do diagnóstico é a realização de testes serológicos^[6], em doente sob exposição ao glúten^[8]. Os métodos serológicos mais sensíveis e específicos são a determinação do título de anticorpos IgA anti-TTG (anti-transglutaminase tecidual) e IgA EMA (anti-endomísio)^{[8][20]}, desde que previamente excluído o défice de IgA sérica.^[21]

Os anticorpos EMA são muito dispendiosos e dependentes do operador^[8], e embora tenham maior especificidade (98-100%), têm menor sensibilidade^[20], pelo que deverão apenas utilizar-se como teste confirmatório, em casos duvidosos ou falsos positivos^[7]. Já os anticorpos IgA anti-TTG combinam uma alta sensibilidade (94-98%)^{[8][21]} com elevada especificidade (95-97%)^{[8][21]}, sem serem muito dispendiosos^[7], o que os torna a primeira linha de teste de diagnóstico serológico (metodologia padrão), nomeadamente em indivíduos com mais de 2 anos^[19], sem défice de IgA.^[21]

Em alternativa, antes dos 2 anos, deverão ser utilizados os anticorpos anti-péptido de gliadina desaminado (DGP)^[22], que são mais recentes, tendo uma sensibilidade de 89-94%^[8]^[23] e uma especificidade de 93-98%^{[8][23]}. A sua sensibilidade é particularmente elevada em crianças com menos de 3 anos, sendo uma opção nesse subgrupo etário.^[19] No caso de défice de IgA conhecido, deverá determinar-se o título dos anticorpos respectivos da classe IgG (IgG anti-TTG e IgG anti-DGP).^[19]

Os anticorpos anti-gliadina (AGA), IgA e IgG, foram o *gold-standard* durante várias décadas, mas presentemente não são recomendados, pois a sua exactidão é questionável ^[19], pela baixa sensibilidade e baixa especificidade no diagnóstico de DC, em comparação com as alternativas como os anticorpos anti-TTG ou anti-DGP. ^{[8] [19]}

Em doentes sintomáticos com serologia positiva, está recomendada a realização de endoscopia com biópsias para confirmação do diagnóstico (sob exposição ao glúten) ^[8], bem como no caso de serologia negativa, se a suspeita clínica for muito forte ^[19].

No decurso da endoscopia deverão ser obtidos múltiplos fragmentos ao longo do duodeno (1ª e 2ª porção), para evitar dúvidas diagnósticas; assim, com duas biópsias, o diagnóstico confirma-se em 90% dos casos, mas o ideal será a recolha de quatro biópsias de locais diferentes. ^[24] Aconselha-se a obtenção de, pelo menos, um fragmento do bulbo e de duas a quatro biópsias da segunda e terceira porção do duodeno (esta última, apenas se for possível). ^{[1] [25]}

As características histológicas da DC incluem, em grau variável, um aumento no número de linfócitos intra-epiteliais, presença de infiltrado inflamatório na lâmina própria, hiperplasia das criptas (extensão de criptas regenerativas epiteliais) e atrofia das vilosidades (diminuição da altura da vilosidade, com alteração do ratio normal 3:1 cripta/vilosidade, até achatamento completo desta). ^[8]

O aumento no número de linfócitos intra-epiteliais é a característica histológica mais importante ^[26], pois, embora não seja específico, a sua presença em mucosa duodenal normal alerta para doença celíaca ^[27]. Para expressar esta medida objectivamente, normalmente exprime-se em número de linfócitos intra-epiteliais por 100 enterócitos, sendo que, o limite superior do normal deve considerar-se na presença de 25 linfócitos intra-epiteliais por 100 enterócitos ^[28].

A classificação histológica dos achados nas biópsias de indivíduos com DC estabelecida por Marsh sofreu várias revisões, tendo sido renomeada em 2000 de classificação de Marsh-Oberhuber ^[26]. Esta é a classificação actualmente em vigor, contemplando apenas 3 graus: lesão infiltrativa, lesão hiperplásica e lesão destrutiva. ^{[25] [26]} (Anexo 5)

No que diz respeito ao teste genético HLA, este não deverá ser usado como rotina, mas para exclusão de doença em situações clínicas seleccionadas, designadamente rastreio em familiares em primeiro grau de doentes já identificados e em casos duvidosos (histologia duvidosa em doente seronegativo e/ou outra discrepância entre serologia e histologia). ^[19]

A confirmação do diagnóstico deverá resultar sempre de uma combinação de achados clínicos, serológicos e histológicos ^{[1] [19]}

Neste contexto, a ESPGHAN propôs dois algoritmos de abordagem ^[1].

O primeiro algoritmo destina-se a crianças com sintomas e/ou sinais sugestivos de DC (Anexo 6), no qual se salienta, para além da abordagem standard já mencionada (incluindo a realização de biópsia intestinal para confirmação diagnóstica), a possibilidade de uma abordagem alternativa à realização de biópsia; assim, no caso do título de anticorpos anti-TTG ser 10 vezes superior ao valor de *cut-off* normal, poderá complementar-se o estudo com a determinação de anticorpos EMA e tipagem HLA; na eventualidade de serem positivos/compatíveis, neste contexto específico, poderá prescindir-se da realização de biópsia intestinal.

O segundo algoritmo destina-se a ser aplicado em crianças com história familiar de DC ou outros factores de risco reconhecidos, baseando-se sobretudo na tipagem HLA, atendendo ao seu elevado valor preditivo negativo (complementada pela determinação de título IgA anti-TTG). (Anexo 7) Este rastreio em crianças assintomáticas com factores de risco é recomendado apenas a partir dos 3 anos, com 1 ano de exposição a dieta rica em glúten.

Actualmente, a única terapêutica com efectividade comprovada é a aderência a uma dieta sem glúten para toda a vida, ou seja, com evicção de trigo, centeio e cevada. Preconiza-se também a evicção de aveia, apesar de não conter glúten, atendendo ao potencial risco de contaminação cruzada com os outros cereais contendo glúten. Esta é a única abordagem que permite prevenir ou reverter seguramente o dano da mucosa causado pela ingestão de glúten. ^[19]

No caso de doentes “não respondedores” à intervenção dietética (cerca de 20%), definidos pela ocorrência persistente de sintomas e/ou anomalias laboratoriais características de DC, apesar de evicção de glúten durante períodos relativamente prolongados (> 6-12 meses) ^[29], sendo que as causas mais frequentes são a não aderência à dieta e a ingestão inadvertida continuada de glúten. ^[8]

Ao longo dos últimos anos, tem vindo a ser reconhecida uma crescente variabilidade nos padrões de expressão clínica da doença (maior crescimento do fenótipo atípico em relação ao clássico), com maior número de doentes apresentando-se em idade mais tardia e com sintomatologia menos específica, tais como anemia ferropénica ou obstipação, na ausência de sintomatologia gastrointestinal mais clássica. Esta evolução poderá ser potencialmente devida

a uma detecção mais precoce de formas previamente não diagnosticadas neste grupo etário, pelo maior reconhecimento de sintomas mais subtis e pela crescente utilização de testes serológicos (com maior especificidade).^{[30] [31]} Adicionalmente, admite-se que outros factores envolvidos na modulação etiopatogénica da expressão da doença poderão ser contributivos, tais como: a idade de introdução do glúten, a duração do aleitamento materno, o teor e natureza do glúten na alimentação, a frequência de infecções gastrointestinais, entre outros.^[30]

Ultimamente tem vindo a ser reportada, em algumas séries, uma diminuição da prevalência da tríade clássica (má progressão estatura-ponderal, diarreia e distensão abdominal), paralelamente ao aumento relativo da prevalência/incidência das formas não clássicas (atípica, silenciosa, latente e potencial). Segundo Garnier *et al*, o fenótipo clássico continua a predominar nas crianças mais pequenas, mas nas crianças mais velhas predominam sintomas gastrointestinais mais ligeiros e sintomas extra-intestinais.^[6]

A tendência evolutiva actual da DC e a caracterização dos seus padrões de expressão clínica, deverão assim merecer a devida atenção nos diversos contextos étnico-geográficos, permitindo um melhor conhecimento da doença e determinando um melhor diagnóstico e precoce intervenção terapêutica, com impacto no desenvolvimento global da criança.

2. Objectivos

O presente estudo pretendeu caracterizar o fenótipo clínico na apresentação da DC, no período dos últimos 6 anos (2010-2015) num centro terciário e analisar comparativamente os resultados obtidos em relação com a evidência mais recente na literatura.

3. Material e Métodos

Desenho do estudo e selecção da amostra

O presente estudo, de natureza retrospectiva, foi conduzido no período entre Setembro de 2015 e Janeiro de 2016. Para sua elaboração foram analisados um total de 110 processos clínicos, referenciados consecutivamente à Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria (HSM), com suspeita de DC, no período de 1 de Janeiro de 2010 até 31 de Dezembro de 2015 (6 anos).

População e Métodos

Critérios de Inclusão

Foram incluídos para efeitos do estudo apenas os casos que cumpriam os critérios de diagnóstico de ESPGHAN (revisão de 1990) ^[32], referenciados à Unidade de Gastroenterologia Pediátrica do HSM, com idade até 18 anos.

Do universo de processos analisados, apenas foram considerados elegíveis para efeitos de estudo, os 58 casos em que se confirmou o diagnóstico inequívoco de DC (conjugação dos dados clínicos e analíticos com os dados histológicos).

Critérios de Exclusão

Foram excluídos para este efeito os casos com diagnóstico equívoco ou duvidoso com base em critérios laboratoriais (incluindo tipagem HLA DQ2/DQ8 e marcadores serológicos) e histológicos.

Variáveis Analisadas

Os 58 processos clínicos que constituíram a amostra deste estudo foram submetidos a uma revisão retrospectiva, centrada na obtenção de dados clínicos específicos, sempre que disponíveis, nomeadamente:

- Antecedentes pessoais e familiares relevantes;
- Idade de introdução do glúten;
- Sintomatologia na apresentação;
- Motivo e contexto de referenciação;
- Idade de diagnóstico;
- Co-morbididades;
- Dados do exame objectivo na primeira observação, incluindo antropometria (à data da endoscopia);
- Perfil analítico específico:
 - *Títulos de anticorpos iniciais IgA AGA e/ou anti-TTG (ou IgG AGA e/ou anti-TTG em caso de défice de IgA) ;
 - *Anticorpos anti-tiroideus;
 - *Hemoglobina, Hematócrito, Volume Globular Médio (VGM), Hemoglobina Globular Média (HGM), RDW;
 - *Ferro sérico, ferritina, capacidade total de fixação de ferro;
- Histologia e respectivo estadio Marsh.

Os parâmetros laboratoriais reportados correspondem a um período não superior a 3 meses em relação à data da endoscopia (o que se verificou em 70,7% dos casos). Relativamente aos parâmetros hematológicos foram utilizados os critérios padrão da OMS para a definição de anemia em idade pediátrica ^[33] (Anexo 8)

Os títulos de anticorpos foram determinados em laboratórios de referência, utilizando-se como *cut-off*, no caso dos títulos de anticorpos:

- IgA anti-TTG: >10U /mL - positivo, 7-10 U/mL - clinicamente duvidoso e < 7U/mL – negativo.
- IgA/IgG AGA (anti-gliadina desaminada): > 30 U/mL - positivo, 20-30 U/mL - clinicamente duvidoso e < 20 U/mL - negativo.

Sempre que possível foram efectuadas, pelo menos, 2 biópsias, uma na 1ª e outra na 2ª porção do duodeno, tendo sido todas as avaliações histopatológicas efectuadas no Serviço de Anatomia Patológica do HSM, utilizando uniformemente a classificação de Marsh-Oberhuber [8] [25] [26] (Anexo 5)

Foram utilizados os critérios revistos da ESPGHAN de 1990 [32] para estabelecimento do diagnóstico de DC.

No que diz respeito aos dados clínicos, analisou-se a frequência isolada de cada sintoma/sinal, mas também da perspectiva da associação de sintomas.

Utilizou-se a classificação em clássica e atípica, segundo as definições de Oslo [18] tendo-se adoptado uma metodologia em que, para diferenciação entre clássica e atípica, a presença de sintomatologia específica, nomeadamente a presença de, pelo menos, um dos sintomas de má absorção, como a diarreia, a perda ponderal ou a má progressão estatura-ponderal, foi critério decisivo para classificação como clássica.

Em todos os casos, e em conformidade com as recomendações actuais, foi proposto no momento do diagnóstico, o rastreio aos familiares em 1º grau (pais e irmãos), sempre que possível, incluindo tipagem HLA e determinação de anticorpos anti-TTG (ou AGA, consoante a idade dos irmãos fosse superior ou inferior a 2 anos).

Em conformidade com as normas em vigor no Departamento de Pediatria do HSM, todos os prestadores de cuidados e/ou própria criança/jovem, se idade compatível, deram o respectivo consentimento informado para realização dos exames endoscópicos, bem como para utilização da informação clínica inerente para fins de investigação e divulgação.

Análise Estatística

A análise estatística básica foi efectuada com recurso ao Microsoft Excel, tendo sido utilizada para contagens, determinação de média, mediana e moda e para elaboração de gráficos/tabelas.

4. Resultados

Analisando os dados disponíveis respeitantes aos 58 casos incluídos no estudo, foi observada uma predominância de diagnósticos no sexo feminino, incluindo 37 casos (63,79%).

Relativamente à distribuição de diagnósticos por ano, está representada na Figura 1, com a respectiva divisão por género, em cada ano.

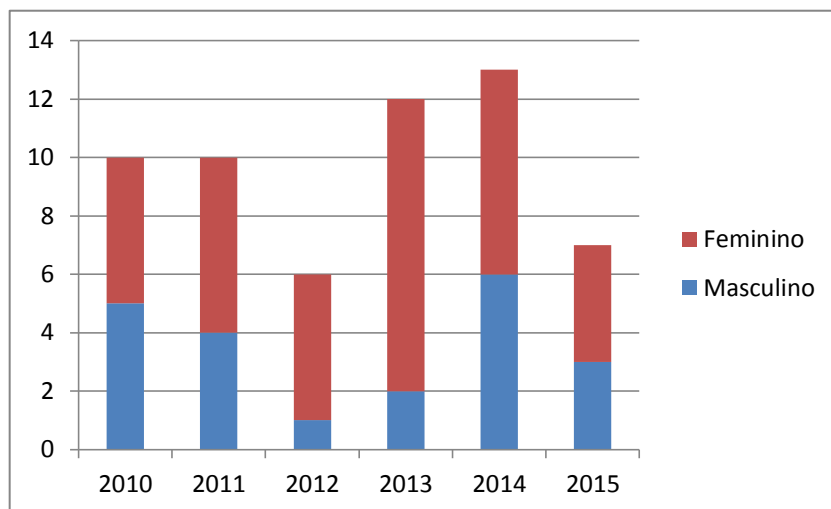


Figura 1 – Distribuição dos diagnósticos por ano (n=58)

A idade média de diagnóstico foi 5,1 anos, com uma idade mínima foi 0,9 anos e uma idade máxima foi 15,8 anos. Relativamente a este parâmetro, a mediana foi de 2,7 anos e a moda foi 1,2 anos, sendo o desvio-padrão de 4,4 anos.

Considerando 3 subgrupos etários, a distribuição dos diagnósticos foi a apresentada na Tabela 1, com claro predomínio de diagnósticos no subgrupo etário mais precoce, [0 - 4[anos, em concordância com os dados da mediana e moda.

| Subgrupo Etário (anos) | Feminino | Masculino | TOTAL (%) |
|---------------------------|-----------|-----------|------------------|
| [0 - 4[| 19 | 13 | 32 (55,17%) |
| [4 - 10[| 11 | 4 | 15 (25,86%) |
| [10 - 18[| 7 | 4 | 11 (18,97%) |
| TOTAL | 37 | 21 | 58 (100%) |

Tabela 1 – Distribuição dos diagnósticos por subgrupo etário e por sexo (n=58)

A distribuição de diagnósticos por subgrupo etário e ano está expressa na Figura 2, com uma certa variabilidade na distribuição pelos diferentes subgrupos etários, sem uma tendência evolutiva clara (embora, nos anos 2012 e 2015, se tenha constatado menor frequência no subgrupo etário mais jovem).

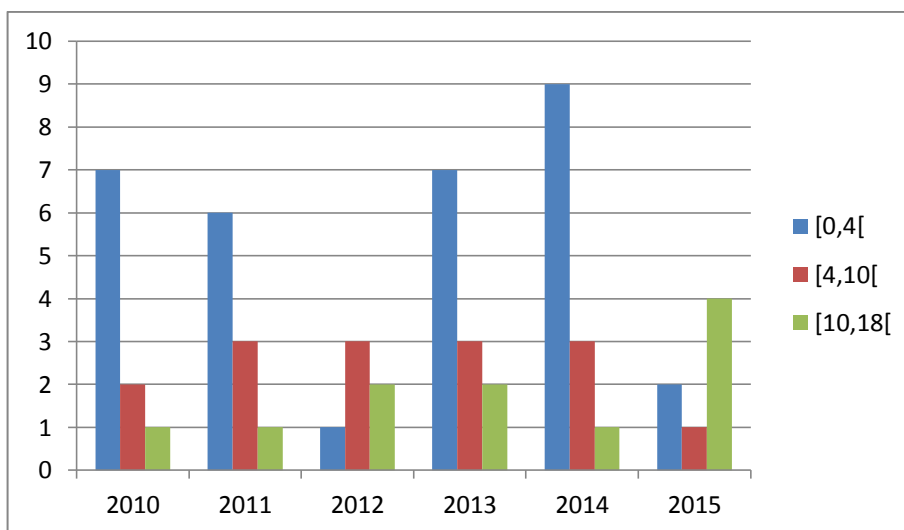


Figura 2 – Distribuição dos diagnósticos por subgrupo etário e por ano (n=58)

No que diz respeito aos antecedentes pessoais, verificou-se que a idade de introdução do glúten, factor determinante do desenvolvimento de DC, variou entre os 4 e os 10 meses, sendo que na maioria dos casos ocorreu aos 6 meses (51/58 casos, 87,93%).

Identificaram-se 6 casos de co-morbilidades com reconhecida associação à DC: 1 caso de trissomia 21, 4 casos de Diabetes Mellitus tipo 1 (DM), 1 caso de tiroidite auto-imune/hipotiroidismo (um dos casos com DM), 1 caso de défice de IgA; adicionalmente identificou-se 1 caso de esofagite eosinofílica.

Analisando os dados disponíveis no que reporta à história familiar, foram reportados 6/58 casos de co-morbilidades do foro auto-imune em familiares em 1º grau: 2 de Diabetes Mellitus tipo 1 (1 pai e 1 mãe), 1 caso de tiroidite auto-imune (mãe) e 3 casos de hipotiroidismo (3 pais).

Registaram-se ainda dois casos com familiares em 1º grau com diagnóstico prévio de DC (1 irmã e 1 mãe). Há ainda a ressaltar que a mãe com diagnóstico prévio de DC, é a mesma que tinha tiroidite auto-imune.

Na Tabela 2 apresentam-se os casos com co-morbilidades presentes/ história familiar e respectivas idades de diagnóstico de DC.

| Caso | Idade de diagnóstico de DC | Co-morbilidades Auto-Imunes | | | Outras co-morbilidades | História Familiar | | |
|------|----------------------------|-----------------------------|----------------------|---------------|------------------------|-------------------------|---------------------------------------|----------------|
| | | Diabetes Mellitus tipo1 | Tiroidite Auto-Imune | Défice de IgA | | Pai | Mãe | Irmãos |
| 1 | 4,0anos | - | - | - | Trissomia 21 | - | - | - |
| 2 | 13,3anos | Sim | - | - | - | - | - | - |
| 3 | 12,8anos | Sim | - | - | - | - | - | - |
| 4 | 11,9anos | Sim | Sim | - | - | - | - | - |
| 5 | 4,9anos | Sim | - | - | - | - | - | - |
| 6 | 9,6anos | - | - | Sim | - | - | - | - |
| 7 | 10,3anos | - | - | - | - | - | Tiroidite Auto-Imune e Doença Celíaca | - |
| 8 | 4,4anos | - | - | - | - | - | - | Doença Celíaca |
| 9 | 7,7anos | - | - | - | - | - | Diabetes Mellitus tipo1 | - |
| 10 | 4,8anos | - | - | - | - | Patologia tiroideia | - | - |
| 11 | 13,2anos | - | - | - | - | Diabetes Mellitus tipo1 | - | - |
| 12 | 1,3anos | - | - | - | - | Hipotiroi dismo | - | - |
| 13 | 2,0anos | - | - | - | - | - | - | - |
| 14 | 7,7anos | - | - | - | - | - | - | - |
| 15 | 2,4anos | - | - | - | - | Hipotiroi dismo | - | - |

Tabela 2 – Tabela-resumo com idade de diagnóstico, co-morbilidades e história familiar

Relativamente ao rastreio familiar de DC aos familiares em 1º grau, estão expressos na Tabela 3 os resultados relativos aos dados disponíveis. De sublinhar que os testes de tipagem de HLA disponíveis foram realizados sempre em concomitância com a determinação do título de anticorpos anti-TTG.

| | Anticorpos anti-TTG positivos | Tipagem HLA DQ2/DQ8 positiva | Observações |
|---------------|-------------------------------|------------------------------|--|
| PAIS | 0/8 | 0/1 | |
| MÃES | 4/13 | 2/2 | 4 anti-TTG positivos revelaram-se diagnósticos definitivos de DC 2 HLA positivos tinham títulos de anti-TTG negativos |
| IRMÃOS | 0/9 | 0/1 | |

Tabela 3 – Rastreio Familiar, dados disponíveis

Nos 4 casos maternos com serologia anti-TTG positiva (sem menção de sintomatologia prévia em nenhum dos casos), o diagnóstico de DC foi subsequentemente confirmado histologicamente (após referência à Consulta de Gastreenterologia de Adultos).

Dos 58 casos de DC, em 55/58 havia registo da origem da referência para a Consulta de DC, dos quais a maioria foi referenciada de um Hospital Distrital (23/55), tendo os restantes sido referenciados a partir de outras consultas do HSM (18/55), do Pediatra Assistente (11/55) e dos Cuidados de Saúde Primários (3/55).

Quanto ao perfil clínico propriamente dito (Tabela 4), a sintomatologia mais comum foi a má progressão estatura-ponderal (42/58), seguida da diarreia (38/58) e distensão abdominal (33/58), todos estes sintomas típicos da apresentação clássica. É de salientar que os sintomas da apresentação atípica também tiveram uma representação significativa, sendo o mais comum a obstipação (19/58), seguida da dor abdominal (13/58) e da presença de anemia (13/58). Não se registaram casos de artrite ou de aftas orais recorrentes.

Dos 42 casos com má progressão estatura-ponderal registada, 18 tinham registo de cruzamentos do percentil de peso exclusivamente (42,9%) e 24 de cruzamento do percentil de peso e de estatura (57,1%).

| Sintomas / Sinais | | Frequência Absoluta | Frequência Relativa |
|-------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| GASTRO INTESTINAIS | Má Progressão | 42 | 72,41% |
| | Estaturo-Ponderal | | |
| | Diarreia | 38 | 69,09% |
| | Distensão Abdominal | 33 | 60,00% |
| | Obstipação | 19 | 34,55% |
| | Dor Abdominal | 13 | 23,64% |
| | Anorexia | 8 | 14,55% |
| OUTROS | Vômitos | 5 | 9,09% |
| | Irritabilidade | 12 | 21,82% |
| | Anemia | 13 | 23,64% |

Tabela 4 – Sintomatologia na apresentação e respectivas frequências absolutas e relativas. (n=58)

Relativamente a sintomas menos comuns, há a destacar que dos 11 casos em que era aplicável a presença de atraso pubertário, este apenas se verificou em 3 casos.

Analisando, globalmente, os fenótipos clínicos de apresentação, as combinações de sintomas foram muito variáveis, destacando-se no entanto, a combinação diarreia, distensão abdominal e má progressão estaturo-ponderal, que se verificou em 11/58 casos.

Nesta análise global, foi ainda possível aplicar a classificação de DC em Clássica, Atípica e Silenciosa, de acordo com os mais recentes critérios da ESPGHAN ^[1] e as definições de Oslo ^[18], tendo-se verificado uma clara predominância da Clássica, com 48 casos (82,76%), perante 9 casos de Atípica (15,52%) e 1 caso de Silenciosa (1,72%). No caso de Silenciosa, o diagnóstico foi estabelecido em contexto de rastreio por presença de co-morbilidade auto-imune. A distribuição etária de acordo com esta classificação está reportada na Tabela 5.

| CLASSIFICAÇÃO | [0,4[| [4,10[| [10,18[| TOTAL |
|-------------------|-------|--------|---------|-------|
| Clássica | 29 | 12 | 7 | 48 |
| Atípica | 3 | 3 | 3 | 9 |
| Silenciosa | 0 | 0 | 1 | 1 |
| TOTAL | 32 | 15 | 11 | 58 |

Tabela 5 – DC Clássica vs Atípica vs Silenciosa: distribuição etária.

Relativamente à observação na admissão, e adicionalmente à repercussão no desenvolvimento estatura-ponderal, em apenas 24/58 casos foram reportadas alterações no exame objectivo, sendo o achado mais comum a distensão abdominal (22/24 casos). Em termos de parâmetros antropométricos, o peso estava registado em 33/58 casos, com um Z-score mediano de -0,34, (mínimo: 7,2 kg e máximo: 51,0kg), enquanto a estatura estava registada em apenas 23/58 casos, com um Z-score mediano de -0,18 (mínimo: 70,5cm e máximo: 163cm).

No que diz respeito aos perfis analíticos, de acordo com os critérios estabelecidos na metodologia (registos analíticos com intervalo inferior a 3 meses em relação à data do diagnóstico), foram seleccionados 41 casos para análise (alguns com insuficiência de registos).

Em termos da determinação dos títulos de anticorpos IgA anti-TTG, identificaram-se 36/41 casos com serologia positiva (87,80%) e 5/41 casos com serologia negativa (título inferior a 7 U/mL), 4 dos quais com idade inferior a 2anos. O valor máximo registado foi de 14300 U/mL e o mínimo 0,1 U/mL. Dos 41 casos com registo, apenas 39 casos tinham um registo quantitativo, sendo a média 1090,5 U/mL e a mediana 302 U/mL.

Quanto aos títulos de IgA AGA, identificaram-se 24/29 casos positivos (82,76%) e um título máximo de 730,9 U/mL. Dos 29 casos, apenas 25 tinham valor quantitativo, sendo a média 199,8 U/mL e mediana 153 U/mL. Relativamente aos títulos de IgG AGA, identificaram-se 23/29 casos positivos (79,31%) e um título máximo de 1374,8U/mL. Dos 29 casos, apenas 23 estavam quantificados, sendo a média de 238,1 U/mL e a mediana 128,6 U/mL. Nenhum destes casos tinha défice de IgA registado.

A Tabela 6 representa os títulos de anticorpos, expressos quantitativamente, relacionados com a idade.

| | Idade \leq 2 anos | | | Idade > 2 anos | | |
|--------------------|---------------------|----------------|----------------|---------------------|----------------|----------------|
| | IgA anti-TTG (U/mL) | IgA AGA (U/mL) | IgG AGA (U/mL) | IgA anti-TTG (U/mL) | IgA AGA (U/mL) | IgG AGA (U/mL) |
| Nº de casos | 19 | 14 | 14 | 22 | 15 | 15 |
| Média | 443,6 | 225,2 | 273,2 | 1644,9 | 179,8 | 211,0 |
| Mediana | 108 | 81,2 | 155,15 | 648 | 187,5 | 120,9 |
| Mínimo | 0,1 | 2,0 | 2,0 | 38,6 | 34,4 | 37,7 |
| Máximo | 2780,0 | 730,9 | 1290,7 | 14300,0 | 322,4 | 1374,8 |

Tabela 6 – Títulos de anticorpos específicos em relação com os subgrupos etários

Ao analisar os valores de hemoglobina, conjuntamente com o VGM, HGM e RDW, dos 13 casos de anemia identificados, 11 tinham critérios de ferropenia e 2 não tinham informações suficientes acerca da cinética do ferro. Em relação à tabela de valores da OMS^[33], verificou-se que destes 13 casos, 9 eram anemia de grau moderado.

Quanto às biopsias endoscópicas, em 57/58 casos foram obtidos dois ou mais fragmentos (mínimo de 1 fragmento e máximo de 8 fragmentos), sendo o mais comum a obtenção de 3 fragmentos (21/58). Os achados histológicos de acordo com classificação de Marsh-Oberhuber^{[25] [26]}, são apresentados na Tabela 7.

| Estadios de Marsh-Oberhuber | Frequência Absoluta | Frequência Relativa |
|-----------------------------|---------------------|---------------------|
| 1 | 5 | 8,62% |
| 2 | 1 | 1,72% |
| 3A | 17 | 29,31% |
| 3A/B | 2 | 3,45% |
| 3B | 20 | 34,48% |
| 3B/C | 7 | 12,07% |
| 3C | 6 | 10,34% |

Tabela 7 – Distribuição dos casos segundo a classificação dos achados histológicos (classificação de Marsh-Oberhuber)

Os 5 casos com estadio Marsh 1 corresponderam a situações em que foi efectuada sobrecarga com glúten, durante o intervalo mínimo de 1 mês, na sequência de dieta de evicção empírica por iniciativa familiar, sendo os títulos de anticorpos francamente positivos (cumprindo os critérios de diagnóstico).

5. Discussão

No passado, a DC era considerada uma doença rara, sendo caracterizada pelo início tipicamente durante os primeiros anos de vida. Ao longo das últimas décadas, com o desenvolvimento de testes serológicos altamente sensíveis e específicos, designadamente dos anticorpos EMA e anti-TTG, tem vindo a ser reconhecida uma elevada prevalência da DC e um aumento da sua incidência.

Este estudo retrospectivo teve como objectivo caracterizar o perfil clínico e demográfico de uma amostra de 58 crianças com diagnóstico definitivo de DC, no período 2010-2015, num centro terciário.

Verificou-se uma predominância de diagnósticos no sexo feminino, 63,8% dos casos, o que se enquadra com o reportado, variando entre 54%-75% nas diferentes séries.^{[34-39] [41-43]} Apenas um estudo aponta a predominância no sexo masculino, Bhattacharya *et al* (2013)^[40], com uma razão masculino:feminino de 1,4:1. Há ainda a destacar que a série de Iwanczak *et al* (2013)^[41], demonstrou predominância do sexo feminino nos casos com fenótipo clássico (75%) e atípico (61,5%), o que não se verificou no fenótipo silencioso, com 58,1% de casos do sexo masculino.

Relativamente à idade de diagnóstico, a média no presente estudo foi de 5,1 anos (com um desvio-padrão 4,4 anos), um valor um pouco abaixo do intervalo observado na literatura, que se situa entre os 6 - 8,14 anos, em 8 dos 10 estudos consultados^[34-37, 39-40, 42-43]

As excepções a este intervalo são as séries de Cilleruelo *et al* (2014)^[38] (média de 2,3 anos) e de Iwanczak *et al* (2013)^[41] (médias de 1,75 anos - forma clássica, 7,1 anos - forma atípica e 8,75 anos - forma silenciosa), reflectindo eventualmente uma maior acuidade diagnóstica para esta entidade.

No presente estudo, a média de idade de diagnóstico relativamente mais baixa, reflecte o maior número de diagnósticos efectuados no subgrupo etário dos [0 - 4[anos (32 dos 58 casos – 55,17%) e certamente uma vigilância mais apertada e/ou a presença de sintomatologia mais evidente em idade precoce.

De entre as co-morbilidades do foro auto-imune mais associadas à DC, destacam-se a Diabetes Mellitus tipo 1 e a tiroidite auto-imune. A identificação de 4/58 casos (6,9%) com

antecedentes pessoais de Diabetes Mellitus tipo 1, sublinha a reconhecida associação da DC com Diabetes Mellitus tipo 1, que segundo a literatura poderá ocorrer em 7-12% dos casos ^[1]. O reduzido número de tiroidite associada a DC poderá corresponder ao facto de a amostra se reportar a um intervalo de tempo recente (e consequentemente diagnósticos recentes com *follow-up* curto). Esta conjectura é apoiada pela análise comparativa feita dos diagnósticos de DC e de co-morbilidades auto-imunes, dado que nos 5 casos reportados, a sua maioria é detectada nos subgrupos etários [4 - 10[e [10 - 18[sobretudo até neste último (3/5) com menor representatividade na amostra (55,17% da amostra tem idade inferior a 4 anos).

Nesta amostra, identificaram-se os casos de dois familiares com diagnóstico prévio de DC (1 irmã e 1 mãe), o que vem sublinhar a necessidade de rastreio de familiares directos. No que diz respeito à implementação sistemática deste rastreio inicial em familiares de 1º grau, constata-se no nosso contexto uma deficiente adesão por parte dos pais, em parte por condicionalismos económicos (testes de rastreio não comparticipados pelo Sistema Nacional de Saúde no contexto de cuidados primários). Embora, apenas 14 mães e 9 pais tenham realizado o rastreio, salienta-se a sua relevância, ilustrada pelo diagnóstico posterior de DC em 4 mães (sem menção de sintomatologia prévia em nenhum dos casos) de crianças afectadas.

Segundo um dos maiores estudos multicêntricos efectuados nos Estados Unidos, a prevalência de DC em familiares em primeiro grau é cerca de 4,5% , comparativamente a apenas cerca de 0,75% na população geral sem factores de risco (dados similares aos reportados na Europa). Este estudo reportou ainda que a prevalência de DC é tão elevada em familiares em primeiro e segundo grau assintomáticos, como em familiares com sintomas, o que só destaca a grande importância da predisposição genética da doença. ^[2]

É preconizada a aplicação do algoritmo proposto pela ESPGHAN ^[1] (Anexo 6) em todos os familiares em 1º grau ou na presença de co-morbilidades do foro auto-imune, integrando um rastreio inicial com teste genético ao HLA (valor preditivo negativo), associado subsequentemente, se positivo, à determinação do título de IgA anti-TTG.

O perfil clínico caracterizou-se por três sintomas mais comuns: má progressão estaturoponderal em 70,7%, diarreia em 69,0% e distensão abdominal em 60% dos casos. A presença desta tríade, a denominada “tríade clássica”, foi a combinação de sintomas mais frequente, tal como no estudo de Roma *et al* (2009) ^[43], o que aponta caracteristicamente para a forma clássica ^[18], verificada aqui em 82,7% dos casos.

Estes resultados vêm de encontro a parte da evidência mais recente, em que os sintomas clássicos (diarreia, distensão abdominal e má progressão estatura-ponderal) se mantêm como dominantes ^[34,35,37,40,41,43]. Embora nos estudos consultados ainda se verifique uma dominância geral do fenótipo clássico (51,3% em Iwanczak *et al* (2013) ^[41] e 70,9% em Cilleruelo *et al* (2014) ^[38]), em nenhum o domínio é tão evidente como no presente estudo (82,8%), embora a menor dimensão da amostra deva ser tida em consideração na valorização destes dados. Em Cilleruelo *et al* (2014) ^[38], aquele que mais se aproxima deste estudo na frequência relativa de casos de fenótipo clássico, verificou-se que o sintoma mais comum foi a distensão abdominal e não a má progressão estatura-ponderal.

No entanto, os estudos de Bhattacharya *et al* (2013) ^[40] e de Gokce *et al* (2015) ^[34] poderão ser considerados o reflexo da “mudança de paradigma”, com domínio da forma atípica, embora neste último ^[34] a diarreia continue a ser o sintoma dominante em relação à dor abdominal (41,4% para 35,1%).

No presente estudo, a dor abdominal surge apenas como o 5º sintoma mais frequente, adicionalmente à anemia, ambos em 23,6% dos casos (o que mais uma vez vem confirmar a tendência mais clássica inerente ao fenótipo clínico na nossa série). Estes resultados divergem dos estudos recentes de Kho *et al* (2015) ^[35], Kivelä *et al* (2015) ^[36], White *et al* (2013) ^[39] e Savilahti *et al* (2010) ^[42], em que a dor abdominal emergiu como sintoma principal ^[40,41]

Na forma atípica, além da dor abdominal como sintoma principal, a literatura refere crescentemente a anemia como manifestação inicial ^[8]. No estudo de Cilleruelo *et al* (2014) ^[38], a anemia ferropénica destaca-se até como uma das manifestações iniciais principais no grupo etário 6-15anos. Já no presente estudo, a anemia é o 5º sintoma mais comum, simultaneamente com a dor abdominal (ambas com 23,6%), o que se coaduna com a dominância do fenótipo clássico nesta série.

Quanto aos títulos de anticorpos, a primeira constatação foi que, em todos os estudos em que estes foram objecto de análise, em nenhum deles havia dados relativos a todos os casos (tal como no presente estudo). Verificou-se que 87,8% tinham títulos positivos de IgA anti-TTG e que IgA AGA era positivo em 82,7% e IgG AGA era positivo em 79,3%. Estes valores são muito semelhantes aos obtidos por Kho *et al* (2015) ^[35], cuja proporção de títulos positivos foi IgA anti-TTG em 89,3%, IgA AGA em 50,8% e IgG AGA em 82,4%. Nos outros dois estudos em que se registaram títulos de anticorpos foi incluído o registo do título

dos EMA ^[1, 8, 20], e nestes verificou-se um título de anti-TTG positivo numa maior proporção de casos, 95,7-97% ^[38, 42].

Há a destacar que dos 41 casos com o valor de anti-TTG disponível, registaram-se 5 casos negativos e destes 5, 4 deles tinham uma idade inferior a 2 anos. Os dados da tabela comparativa reforçam esta constatação, evidenciando um valor médio mais baixo no subgrupo <2 anos, comparativamente ao subgrupo >2 anos. É um facto muito importante a frisar, pela baixa sensibilidade destes anticorpos no subgrupo etário inferior a 2 anos ^[19], e que só vem sublinhar a importância para a utilização dos anticorpos anti-DGP neste subgrupo etário ^[22] ^[23]

O valor máximo registado de anti-TTG foi 14300 U/mL, o que é um valor bastante elevado comparativamente aos valores verificados nos restantes casos. Este estava associado a um estadio histológico Marsh 3C, mas a apresentação clínica foi atípica, com presença de obstipação, anorexia e anemia, que só mais tardiamente se associaram a má progressão estatura-ponderal.

Ao analisar os achados histológicos, pela classificação Marsh-Oberhuber, foi possível determinar que o estadio mais comum neste estudo foi o 3B, presente em 34,5% dos casos, com presença de atrofia subtotal das vilosidades, associada a hiperplasia das criptas e linfocitose intra-epitelial (>40/100enterócitos) ^[8, 25, 26]. A este valor podem ainda somar-se, em certa medida, os estadios 3A/B, 3,4%, caracterizados por zonas de atrofia parcial (3A) e zonas de atrofia subtotal (3B) ^[8, 25, 26] e 3B/C, 12,0%, caracterizado por zonas de atrofia subtotal (3B) e zonas de atrofia total (3C). ^[8, 25, 26]

Estes resultados estão em consonância com a literatura, pois nos estudos em que estava presente a caracterização histológica, 3B era o grau de lesão mais comum em todos eles, variando entre 29,1% e 46,4% dos casos. ^[36, 38, 40]. Globalmente, verificou-se um estadio igual ou superior a 3B em 56,9% dos casos, sendo que 89,6% dos casos correspondiam ao estadio 3.

Há ainda a destacar que a presença de lesão histológica de estadio Marsh 1 (presença de linfocitose intra-epitelial, >40/100enterócitos ^[8, 25, 26]) ou Marsh 2 (linfocitose intra-epitelial, > 40/100enterócitos, com hiperplasia das criptas ^[8, 25, 26]), se identificou na maior parte dos casos em doentes já sob dieta de evicção do glúten, por iniciativa familiar e subsequentemente submetidos a uma prova de provocação com glúten pré-biopsia (período mínimo de um mês). Estes achados de menor grau de lesão histológica, reforçam a importância da não instituição prematura de dieta de evicção previamente à confirmação do diagnóstico histológico, pois

esta abordagem reverte o dano da mucosa ^[6,19], podendo originar situações de diagnóstico duvidoso por discrepância entre os títulos de anticorpos e os achados histológicos.

Este estudo não permite tirar conclusões no que diz respeito à aplicação do novo algoritmo da ESPGHAN, que contempla a possibilidade de obtenção de diagnóstico sem recurso a biopsia, uma vez que um dos critérios de inclusão para o estudo foi sempre a confirmação histológica, em conjugação com os restantes dados clínicos e analíticos (critérios da ESPGHAN revisão de 1990). Por outro lado, reconhece-se a necessidade de validação prospectiva do novo algoritmo proposto, com período de seguimento adequado dos casos não submetidos à realização de biopsia intestinal.

O presente estudo tem algumas limitações reconhecidas, inerentes ao facto de se tratar de um estudo retrospectivo, baseado na consulta de processos e de registos hospitalares (dados nem sempre completos ou adequadamente registados).

Uma outra limitação reside na comparação com os dados da literatura, dado que, atendendo aos diferentes desenhos de estudos, diferentes intervalos de tempo a que se referem e sobretudo, diferenças na dimensão das amostras (estudos mono ou multicêntricos), as comparações tornam-se parcialmente “enviesadas”. No presente estudo e diferentemente de alguns estudos de outros centros, a aplicação de critérios de inclusão e exclusão mais rigorosos condicionou uma amostra relativamente mais pequena.

De qualquer modo, e sem prejuízo de análise subsequente extensiva a um período retrospectivo mais alargado, a presente série constitui uma primeira contribuição para a caracterização da experiência recente da Unidade.

| Série | Tipo de Estudo | Nº de Casos | Sexo | Idade Média (diagnóstico) | Perfil Clínico (apresentação) | Classificação | Anticorpos | Histologia (Marsh) |
|--------------------------------|--|--|-----------------------------------|--|--|--|--|---|
| GOKCE <i>et al</i> (2015) | Retrospectivo (Jan2005 - Abril2012) <u>Monocêntrico</u> | 191 | 54,4%♀ | 8,14 ± 4,38 anos | Diarreia 41,4% Dor Abdominal 35,1% Distensão 40,3% | Clássica 43,9% Atípica 44,5% | NR | 2/3A - 22,5% 3B/3C - 77,5% |
| KHO <i>et al</i> (2015) | Retrospectivo (2000-2010) <u>Monocêntrico</u> | 263 | 64%♀ | 7,8anos | Dor Abdominal 44,2% Diarreia 38,9% Distensão 22,7% | NR | Anti-TTG + em 89,3% (de 205) IgA AGA + em 50,8% (de 185) IgG AGA + em 82,4% (de 193) | NR |
| IWANCZAK <i>et al</i> (2013) | Retrospectivo (Jan2003 – Dez2010) <u>Monocêntrico</u> | 78 (sempre em clássica/atípica/silenciosa) | C: 75%♀ A: 61,5%♀ S: 58,1%♂ | C: 1,75anos A: 7,1anos S: 8,75anos | C: Diarreia (90%), dor abdominal (75%) e má progressão EP (65%) A: Dor abdominal (76,9%) e má progressão EP (38,4%) | Clássica: 51,3% Atípica: 33,3% Silenciosa: 15,4% | NR | NR |
| KIVELA <i>et al</i> (2015) | Retrospectivo (1966-2013) <u>Multicêntrico</u> | 596 163 (no período 2010-2013)* | 71%♀ (só dados 2010-2013)* | 7,6anos (só dados 2010-2013)* | Dor Abdominal 84% Diarreia 53% Obstipação 27% | NR | NR | 3A – 39% 3B – 44% 3C – 17% |
| TAPSAS <i>et al</i> (2015) | Retrospectivo (1973-2013) <u>Multicêntrico</u> | 1030 | Dominância ♀ em 34 dos 41 anos | 6anos | Sintomas gastrointestinais foram os mais comuns | NR | NR | NR |
| CILLERUELO <i>et al</i> (2014) | Prospectivo (Jun2006-Maio2007) <u>Multicêntrico</u> | 974 | 60,4%♀ | 2,3anos | 0-2 e 2-6 anos: Distensão Abdominal (79% e 67,3%) 6-15 anos: Ferropeia (29,6%) e Anorexia (28,8%) | Clássica 70,9% Não clássica 21,9% Assintomática 7% | IgA anti-TTG + 95,7% (de 931) IgA EMA + 94,7% (de 611) IgA AGA + 86,7% (de 651) | 2 – 3,3% 3A- 19,3% 3B – 46,4% 3C – 28,4% |

| | | | | | | | | |
|----------------------------------|--|-----|---------------------------------------|-------------------|--|--|---|--|
| BHATTACHARYA <i>et al</i> (2013) | Retrospectivo (Out2009 – Ago2011) <u>Monocêntrico</u> | 381 | ♀1:♂1,4 C: 57,1%♂ A: 58,9%♂ | 6,2 ± 2,8 anos | C: Má progressão EP (88,4%) e Distensão Abdominal (53,1%) A: Dor Abdominal (63,5%) e Má progressão EP (56,8%) | Clássica 1 89/381 (49,61%) Atípica 192/381 (50,39%) | NR | (1°C / 2°A) 2 – 2,6%/10,4% 3A – 23,3% /35,4% 3B – 37,6%/29,1% 3C – 36,5%/25,1% |
| WHITE <i>et al</i> (2013) | Prospectivo (Set2009 – Ago2010) <u>Multicêntrico</u> | 91 | ♀2:♂1 | 90meses | Dor Abdominal 54,9% Má progressão 31,9% Fadiga 31,9% Diarreia 29,7% Distensão 20,9% | Clássica – 50/91 (54,95%) Não clássica – 19/91 (20,88%) | NR | NR |
| SAVILAHTI <i>et al</i> (2010) | Retrospectivo (2000-2005) <u>Monocêntrico</u> | 197 | 67,5%♀ | 7,2anos | Dor Abdominal 35% Diarreia 14,7% Má progressão EP 10,7% | NR | IgA anti-TTG + 97% (de187) IgA EMA + 97% (de170) | NR |
| ESTE ESTUDO... | Retrospectivo (2010-2015) <u>Monocêntrico</u> | 58 | 63,79%♀ | 5,060 ± 4,419anos | Diarreia 69,09% Distensão 60% Má progressão EP 70,69% | Clássica 82,76% Atípica 15,72% Silenciosa 1,72% | IgA anti-TTG + 87,80% IgA AGA + 82,76% IgG AGA + 79,31% | 3A – 29,31% 3A/B – 3,45% 3B – 34,48% 3B/C – 12,07% 3C – 10,34% |

*- dados relativos a um período específico, o mais recente ou mais próximo do período do actual estudo / NR – dados não referidos

Tabela 8 – Quadro-resumo incluindo estudos pediátricos mono/multicêntricos relevantes e a presente série

6. Comentário Final

A análise dos dados disponíveis nestes 58 casos levou à identificação de um fenótipo clínico predominantemente clássico, apresentando-se maioritariamente no sexo feminino (63,8%), em média aos 5,1 anos, e caracterizando-se sobretudo pela presença da tríade clássica diarreia + distensão abdominal + má progressão estaturó-ponderal. As alterações histológicas manifestaram-se sobretudo no espectro do estadio Marsh 3 (89,6%), com grande ênfase nos estadios 3A e 3B, paralelamente a elevações significativas do título de anticorpos, na maioria dos casos.

Em síntese, este estudo mostrou um claro predomínio da forma clássica, em idade relativamente precoce (não tão precoce como o preconizado inicialmente para a forma clássica, mas ainda assim mais precoce que a média dos outros estudos com os quais foi comparado). Tendo sido um dos objectivos principais do presente estudo, a caracterização do perfil clínico de apresentação da DC face à evidência actual, não foi no entanto notória ainda nesta série, a tendência para mudança de paradigma, com predomínio das formas atípica e silenciosa em detrimento da clássica.

Em conclusão, face à escassez de estudos similares no nosso país, a presente série constitui uma primeira contribuição para a caracterização do perfil clínico de apresentação actual da DC no nosso contexto, sendo relevante a sua extensão a um período mais alargado, representativo da extensa experiência da Unidade a nível nacional. Os resultados preliminares do presente estudo reforçam a importância do conhecimento do perfil evolutivo da DC em diferentes contextos sócio-geográficos, com potencial impacto no seu diagnóstico e intervenção precoces.

7. Bibliografia

- [1] HUSBY, S., KOLETZKO, S., KORPONAY-SZABÓ, I.R., MEARIN, M.L., PHILLIPS, A. *et al.* *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2012, 54(1): 136-160
- [2] FASANO, A., BERTI, I., GERARDUZZI, T., NOT, T., COLLETTI, R.B., DRAGO, S. *et al.* *Prevalence of Celiac Disease in At-Risk and Not-At-Risk Groups in the United States*. *Arch Intern Med*, 2003, 163 (3): 286-292
- [3] FASANO, A. *Clinical Presentation of Celiac Disease in the Pediatric Population*. *Gastroenterology*, 2005, 128(4): S68-S73
- [4] REILLY, N.R. & GREEN, P.H.R. *Epidemiology and clinical presentations of celiac disease*. *Semin Immunopathol*, 2012, 34: 473-478
- [5] MUSTALAHTI, K., CATASSI, C., REUNANEN, A., FABIANI, E., HEIER, M., MCMILLAN, S. *et al.* *The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project*. *Annals of Medicine*, 2010, 42 (8): 587-595
- [6] GARNIER-LEGLINÉ, H., CERF-BENSUSSAN, H., RUEMELLE, F.M. *Celiac Disease in Children*. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 2015, 39: 544-551
- [7] FASANO, A. & CATASSI, C. *Clinical Practice: Celiac Disease*. *New England Journal of Medicine*, 2012, 367: 2419-2426
- [8] HARRIS, L.A., PARK, J.Y., VOLTAGGIO, L., LAM-HIMLIN, D. *et al.* *Celiac Disease: clinical, endoscopic and histopathologic review*. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2012, 76(3): 625-640

- [9] MICHALSKI, J.P., MCCOMBS, C.C., ARAI, T., ELSTON, R.C., CAO, T., MCCARTHY, C.F. *et al.* *HLA-DR, DQ genotypes of celiac disease patients and healthy subjects from the West of Ireland.* Tissue Antigens, 1996, 47:127-33.
- [10] LAYRISSE, Z., GUEDEZ, Y., DOMINGUEZ, E., PAZ, N., MONTAGNANI, S., MATOS, M. *et al.* *Extended HLA haplotypes in a Carib Amerindian population: the Yucpa of the Perija Range.* Hum Immunol, 2001, 62:992-1000
- [11] MEGIORNI, F., MORA, B., BONAMICO, M., BARBATO, M., NENNA, R., MAIELLA, G. *et al.* *HLA-DQ and risk gradient for celiac disease.* Human Immunology, 2009, 70: 55-59
- [12] JABRI, B. & SOLLID, L.M. *Tissue-mediated control of immunopathology in coeliac disease.* Nature, 2009, 9: 858-870
- [13] HUNT, K.A., ZHERNAKOVA, A., TURNER, G., HEAP, G.A.R., FRANKE, L., BRUINENBERG, M. *et al.* *Novel celiac disease genetic determinants related to immune response.* Nat Genet, 2008, 40(4): 395-402
- [14] SHAN, L., MOLBERG, Ø., PARROT, I., HAUSCH, F., FILIZ, F., GRAY, G.M. *et al.* *Structural basis for gluten intolerance in celiac sprue.* Science, 2002, 297: 2275–2279.
- [15] MOLBERG, Ø., MCADAM, S.N., KÖRNER, R., QUARSTEN, H., KRISTIANSEN, C., MADSEN, L. *et al.* *Tissue transglutaminase selectively modifies gliadin peptides that are recognized by gut-derived T cells in celiac disease.* Nature Med., 1998, 4: 713–717 (erratum 4, 974)
- [16] HAUSCH, F., SHAN, L., SANTIAGO, N.A., GRAY, G.M., KHOSLA, C. *Intestinal digestive resistance of immunodominant gliadin peptides.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2002, 283: G996-G1003
- [17] TRONCONE, R., GRECO, L., MAYER, M., MAZZARELLA, G., MAIURI, L., CONGIA, M. *et al.* *In siblings of celiac children, rectal gluten challenge reveals gluten sensitization not restricted to celiac HLA.* Gastroenterology, 1996, 111: 318-324

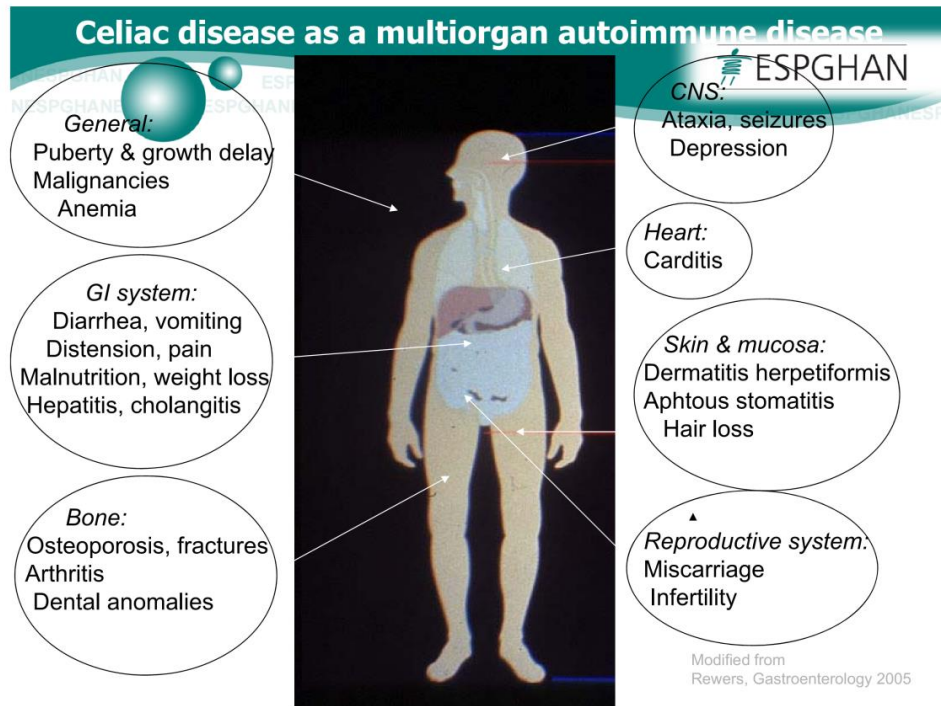
- [18] LUDVIGSSON, J.F., LEFFLER, D.A., BAI, J.C., BIAGI, F., FASANO, A., GREEN, P.H.R. *et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms.* Gut, 2013, 62: 43-52
- [19] RUBIO-TAPIA, A., HILL, I.D., KELLY, C.P., CALDERWOOD, A.H., MURRAY, J.A. *American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease.* American Journal of Gastroenterology, 2013, 108(5): 656-677
- [20] GIERSEPEN, K., LELGEMANN, M., STUHLBREHER, N., RONFANI, L., HUSBY, S., KOLETZKO, S. *et al. Accuracy of Diagnostic Antibody Tests for Coeliac Disease in Children: Summary of an Evidence Report.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2012, 54(2): 229-241
- [21] ZINTZARAS, E. & GERMENIS, A.E. *Performance of Antibodies against Tissue Transglutaminase for the Diagnosis of Celiac Disease: Meta-Analysis.* Clinical and Vaccine Immunology, 2006, 13(2): 187-192
- [22] BARBATO, M., MAIELLA, G., DI CAMILLO, C., GUIDA, S., VALITUTTI, F., LASTRUCCI, G. *et al. The anti-deamidated gliadin peptide antibodies unmask celiac disease in small children with chronic diarrhoea.* Digestive and Liver Disease, 2011, 43: 465-469
- [23] Medical Advisory Secretariat. *Clinical utility of serologic testing for celiac disease in Ontario: an evidencebased analysis.* Ont Health Technol Assess Ser [Internet], 2010, 10(21) 1-111
- [24] PAIS, W.P., DUERKSEN, D.R., PETTIGREW, N.M., BERNSTEIN, C.N. *How many duodenal biopsy specimens are required to make a diagnosis of celiac disease?* American Society for Gastrointestinal Endoscopy, 2008, 67(7): 1082-1087
- [25] VILLANACCI, V., CEPPA, P., TAVANI, E., VINDIGNI, C., VOLTA, U. *Coeliac disease: The histology report.* Digestive and Liver Disease, 2011, 43S: S385-S395
- [26] OBERHUBER, G. *Histopathology of celiac disease.* Biomedical and Pharmacotherapy, 2000, 54: 368-372

- [27] BIAGI, F., LUINETTI, O., CAMPANELLA, J., KLERSY, C., ZAMBELLI, C., VILLANACCI, V. *et al. Intraepithelial lymphocytes in the villous tip: do they indicate potential celiac disease?* Journal of Clinical Pathology, 2004, 57: 835-839
- [28] HAYAT, M., CAIRNS, A., DIXON, M.F., O'MAHONY, S. *Quantitation of intraepithelial lymphocytes in human duodenum: what is normal?* Journal of Clinical Pathology, 2002, 55: 393-395
- [29] LEFFLER, D.A., DENNIS, M., HYETT, B., KELLY, E., SCHUPPAN, D., KELLY, C.P. *Etiologies and Predictors of Diagnosis in Nonresponsive Celiac Disease.* Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2007, 5: 445-450
- [30] RAMPERTAB, S.D., POORAN, N., BRAR, P., SINGH, P., GREEN, P.H.R. *Trends in the presentation of celiac disease.* Am J Med, 2006, 119(4): 355.e9-14
- [31] DEWAR, D.H. & CICLITIRA, P.J. *Clinical features and diagnosis of celiac disease.* Gastroenterology, 2004, 128 (4): S19-S24
- [32] Report of Working Group of European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Revised criteria for diagnosis of coeliac disease.* Arch. Dis. Child., 1990, 65: 909–11
- [33] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*, 2011
- [34] GOKCE, S. & ARSLANTAS, E. *Changing face and clinical features of celiac disease in children.* Pediatrics International, 2015, 57: 107-112
- [35] KHO, A., WHITEHEAD, M., DAY, A.S. *Coeliac disease in children in Christchurch, New Zealand: Presentation and patterns from 2000-2010.* World Journal of Clinical Pediatrics, 2015, 4(4): 148-154

- [36] KIVELÄ, L., KAUKINEN, K., LÄHDEAHO, M.L., HUHTALA, H., ASHORN, M., RUUSKA, T. *et al. Presentation of Celiac Disease in Finnish Children Is No Longer Changing: A 50-year Perspective.* The Journal of Pediatrics, 2015, 167(5): 1109 - 1115.e1
- [37] TAPSAS, D., HOLLÉN, E., STENHAMMAR, L., FÄLTH-MAGNUSSON, K. *The clinical presentation of coeliac disease in 1030 Swedish children: Changing features over the past four decades.* Digestive and Liver Disease, 2015, 48(1):16-22
- [38] CILLERUELO, M.L., ROMAN-RIECHMANN, E., SANCHEZ-VALVERDE, F., DONAT, E., RAMOS, J.M., MARTÍN-ORTE, E. *et al. Spanish National Registry of Celiac Disease: Incidence and Clinical Presentation.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2014, 59 (4): 522-526
- [39] WHITE, L.E.; BANNERMAN, E.; MCGROGAN, P., KASTNER-COLE, D., CARNEGIE, E., GILLET, P.M. *Childhood coeliac disease diagnoses in Scotland 2009-2010: the SPSU project.* Arch Dis Child, 2013, 98: 52-56
- [40] BHATTACHARYA, M., KAPOOR, S., DUBEY, A.P. *Celiac Disease presentation in a tertiary referral centre in India: current scenario.* Indian Journal of Gastroenterology, 2013, 32(2): 98-102
- [41] IWANCZAK, B., MATUSIEWICZ, K., IWANCZAK, F. *Clinical Picture of Classical, Atypical and Silent Celiac Disease in Children and Adolescents.* Adv Clin Exp Med, 2013, 22(5): 667-673
- [42] SAVILAHTI, E., KOLHO, K.L., WESTERHOLM-ORMIO, M., VERKASALO, M. *Clinics of coeliac disease in children in the 2000s.* Acta Paediatrica, 2010, 99: 1026-1030
- [43] ROMA, E., PANAYIOTOU, J., KARANTANA, H., CONSTANTINIDOU, C., SIAKAVELLAS, S.I., KRINI, M. *et al. Changing Pattern in the Clinical Presentation of Pediatric Celiac Disease: A 30-year Study.* Digestion, 2009, 80: 185-191

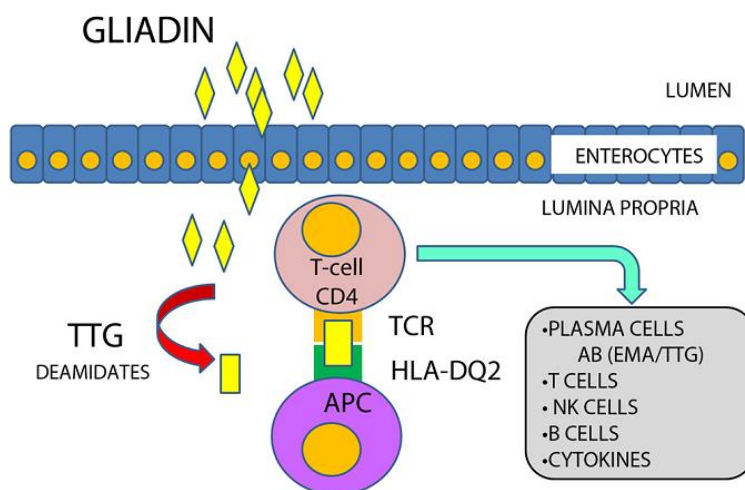
8. Anexos

Anexo 1 –Doença Celíaca como doença auto-imune sistêmica multiorgânica



in HUSBY, S., KOLETZKO, S., KORPONAY-SZABÓ, I.R., MEARIN, M.L., PHILLIPS, A. *et al.* *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2012, 54(1): 136-160

Anexo 2 – Mecanismo Fisiopatológico da DC



in HUSBY, S., KOLETZKO, S., KORPONAY-SZABÓ, I.R., MEARIN, M.L., PHILLIPS, A. *et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2012, 54(1): 136-160

Anexo 3 – Manifestação Gastrointestinais de DC

TABLE 1. GI signs and conditions associated with celiac disease

| Area of GI tract | Sign or condition |
|------------------|---|
| Oral | Defects in dental enamel, atrophic glossitis, recurrent aphthous ulcers |
| Esophagus | Refractory GERD, eosinophilic esophagitis |
| Pancreas | Recurrent pancreatitis |
| Liver | Transaminitis, autoimmune hepatitis, steatohepatitis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis |
| Intestine | Inflammatory bowel disease, (ulcerative colitis > Crohn's), celiac crisis |

in HUSBY, S., KOLETZKO, S., KORPONAY-SZABÓ, I.R., MEARIN, M.L., PHILLIPS, A. *et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2012, 54(1): 136-160

Anexo 4 – Manifestação Extra-intestinais de DC

TABLE 2. Non-GI diseases associated with celiac disease

| Organ system | Disorder/disease |
|-------------------|---|
| Dermatologic | Dermatitis herpetiformis: pruritic papulovesicles on extensor surfaces; granular IgA deposits along subepidermal layer on immunofluorescence; skin lesions respond to gluten withdrawal |
| Endocrinologic | Thyroid: autoimmune thyroiditis most common; hypothyroidism more common than hyperthyroidism |
| | Bone: vitamin D/calcium deficiency osteopenia; osteoporosis |
| | Type 1 diabetes mellitus: between 2.6% and 7.8% adults with type 1 diabetes had IgA autoantibodies to endomysium or to tissue transglutaminase; may not have overt celiac symptoms, celiac disease and diabetes share HLA sites |
| Gynecologic | Infertility: male and female, spontaneous or recurrent abortion, endometriosis |
| Cardiac | Myocarditis, idiopathic dilated cardiomyopathy; increased risk of ischemic disease in patients with celiac disease |
| Immunologic | IgA deficiency; screening programs have detected celiac disease in up to 8% of patients; selective IgA deficiency occurs in 1% to 2% of patients with celiac disease; screening for celiac disease in patients with IgA deficiency is best done using an IgG test for tissue transglutaminase |
| Neuropsychiatric | Depression, migraine headaches, peripheral neuropathy, gluten ataxia may not improve with gluten-free diet, epilepsy |
| Collagen vascular | Sjögren syndrome, rheumatoid arthritis |
| Hematologic | Iron deficiency, B ₁₂ deficiency, folate deficiency, hyposplenism |
| Pulmonary | Idiopathic pulmonary hemosiderosis (Lane-Hamilton syndrome) |
| Genetic | Down syndrome: prevalence of biopsy-proven celiac disease in as many as 16% of Down syndrome patients, Turner syndrome, Williams syndrome |
| Renal | IgA nephropathy: one third of patients with celiac disease may have glomerular IgA deposition, complement may not be activated so there may not be renal dysfunction |

in HUSBY, S., KOLETZKO, S., KORPONAY-SZABÓ, I.R., MEARIN, M.L., PHILLIPS, A. *et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2012, 54(1): 136-160

Anexo 5 – Classificação de Marsh-Oberhuber

TABLE 5. The Marsh-Oberhuber Grading System (Modified Marsh system)

| Lesion type | Pre-infiltrative | Infiltrative | Infiltrative-hyperplastic | Flat destructive | | | Total atrophic hypoplastic |
|-------------------------|------------------|--------------|---------------------------|------------------|----------|----------|----------------------------|
| Modified grade | Marsh 0 | Marsh 1 | Marsh 2 | Marsh 3a | Marsh 3b | Marsh 3c | Marsh 4 |
| IEL per 100 enterocytes | <40 | >40 | >40 | >40 | >40 | >40 | <40 |
| Crypt hyperplasia | – | – | + | + | + | + | – |
| Villous atrophy | – | – | – | Mild | Moderate | Total | Total |

IEL, Intraepithelial lymphocytes.

in HUSBY, S., KOLETZKO, S., KORPONAY-SZABÓ, I.R., MEARIN, M.L., PHILLIPS, A. *et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2012, 54(1): 136-160

***Grau 1 ou lesão infiltrativa:** arquitectura vilositária morfologicamente normal com ratio vilosidade/cripta 3:1, aumento dos linfócitos intra-epiteliais (>25-30/100enterócitos)

***Grau 2 ou lesão hiperplásica:** arquitectura vilositária morfologicamente normal, aumento dos linfócitos intra-epiteliais (>25-30/100enterócitos) e hiperplasia dos elementos glandulares das criptas (aspectos regenerativos)

***Grau 3 ou lesão destrutiva:** além de linfocitose intra-epitelial (>25-30/100enterócitos) e hiperplasia das criptas, há redução da altura dos enterócitos e atrofia vilositária de grau variável, que se classifica em subclasses:

*** Grau 3a:** atrofia ligeira ou parcial

*** Grau 3b:** atrofia intensa ou subtotal

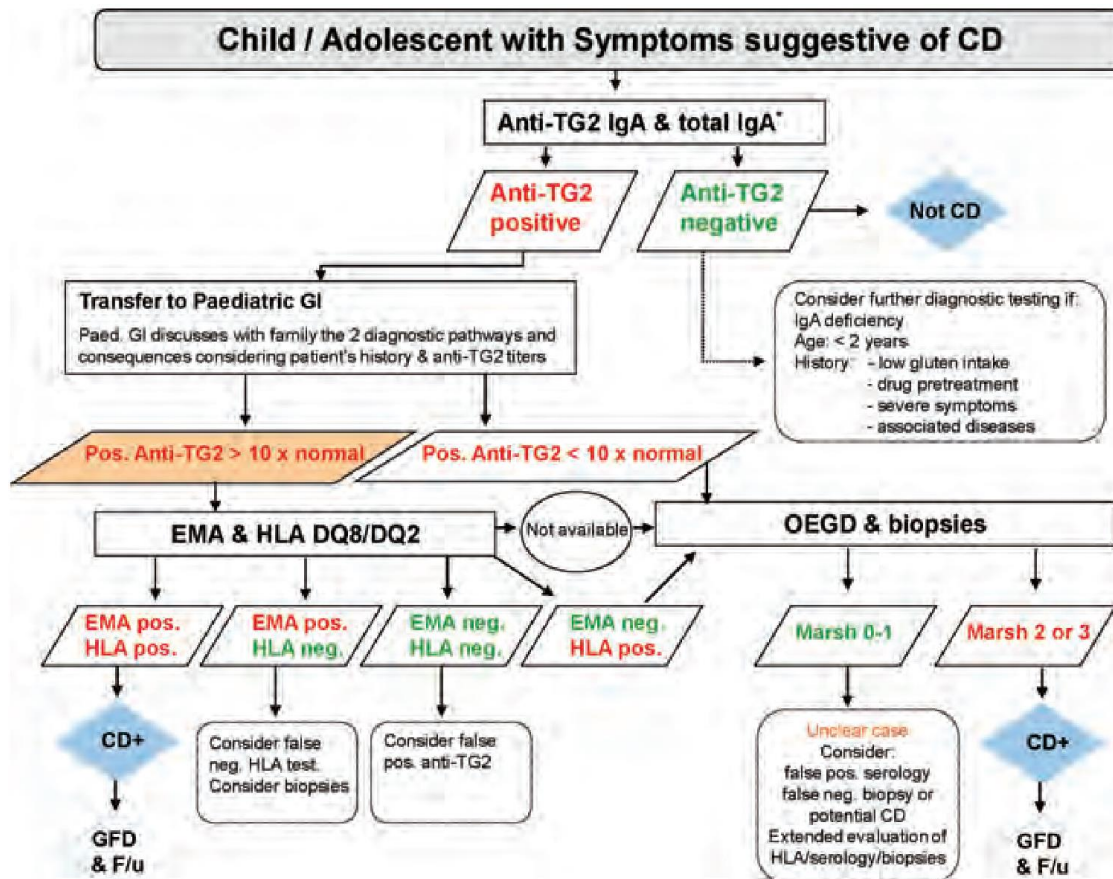
*** Grau 3c:** atrofia total

in

OBERHUBER, G. *Histopathology of celiac disease*. Biomedical and Pharmacotherapy, 2000, 54: 368-372

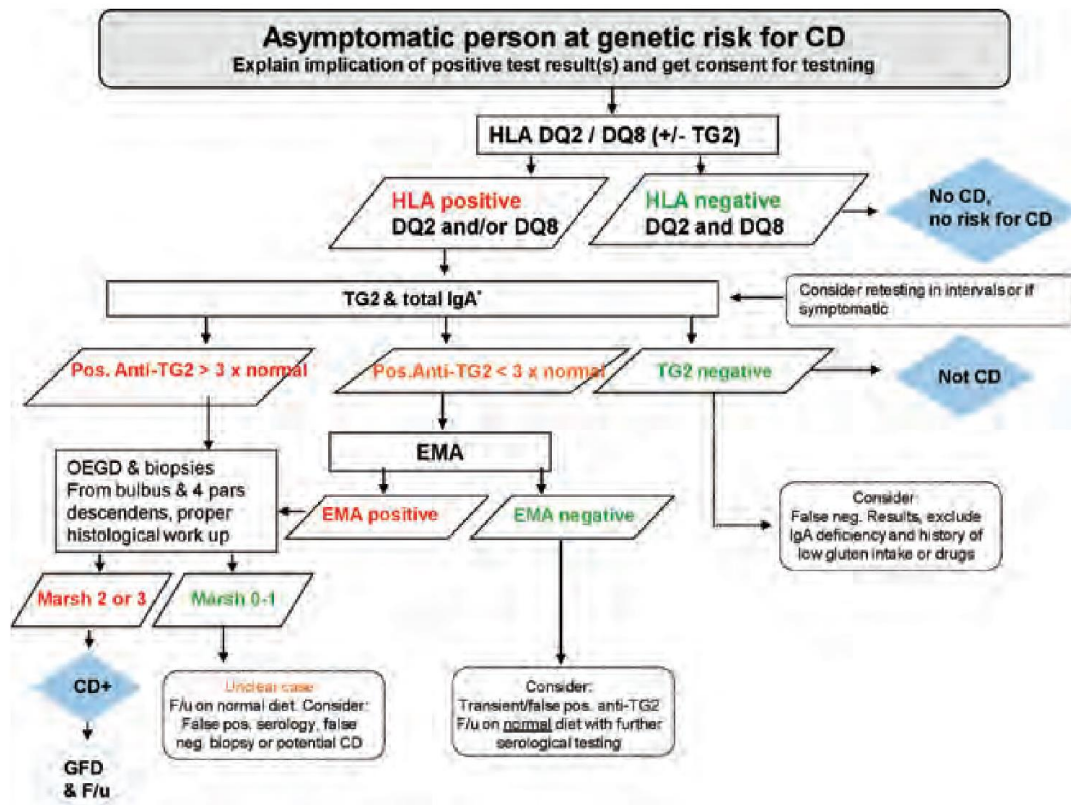
VILLANACCI, V., CEPPA, P., TAVANI, E., VINDIGNI, C., VOLTA, U. *Coeliac disease: The histology report*. Digestive and Liver Disease, 2011, 43S: S385-S395

Anexo 6 – Algoritmo diagnósticos da ESPGHAN em criança sintomática



in HUSBY, S., KOLETZKO, S., KORPONAY-SZABÓ, I.R., MEARIN, M.L., PHILLIPS, A. et al. *European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2012, 54(1): 136-160

Anexo 7 – Algoritmo diagnóstico da ESPGHAN em criança com história familiar ou co-morbilidades relacionadas



in HUSBY, S., KOLETZKO, S., KORPONAY-SZABÓ, I.R., MEARIN, M.L., PHILLIPS, A. *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2012, 54(1): 136-160

Anexo 8 – Concentrações de Hemoglobina para diagnóstico de anemia e avaliação da sua gravidade

Table 1
Haemoglobin levels to diagnose anaemia at sea level (g/l)[±]

| Population | Non -Anaemia* | Anaemia* | | |
|---|---------------|-------------------|----------|---------------|
| | | Mild ^a | Moderate | Severe |
| Children 6 - 59 months of age | 110 or higher | 100-109 | 70-99 | lower than 70 |
| Children 5 - 11 years of age | 115 or higher | 110-114 | 80-109 | lower than 80 |
| Children 12 - 14 years of age | 120 or higher | 110-119 | 80-109 | lower than 80 |
| Non-pregnant women (15 years of age and above) | 120 or higher | 110-119 | 80-109 | lower than 80 |
| Pregnant women | 110 or higher | 100-109 | 70-99 | lower than 70 |
| Men (15 years of age and above) | 130 or higher | 110-129 | 80-109 | lower than 80 |

[±] Adapted from references 5 and 6

* Haemoglobin in grams per litre

^a "Mild" is a misnomer: iron deficiency is already advanced by the time anaemia is detected. The deficiency has consequences even when no anaemia is clinically apparent.

in WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity*, 2011